FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962 1563

THÈSE n° 23

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Jackie LEROY

né le 2 Juillet 1935, à Paris 14°

Présentée et soutenue publiquement le : 1962

A PROPOS DE 2 CAS DE PURPURA FULMINANS MENINGOGOCCIQUE CONSIDERATIONS PHYSIO-PATHOLOGIQUES ET THERAPEUTIQUES

Président : Mr. JULIEN MARIE, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V°

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962

THÈSE

n°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Jackie LEROY

né le 2 Juillet 1935, à Paris 14°

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Présentée et soutenue publiquement le :

A PROPOS DE 2 CAS DE PURPURA FULMINANS MENINGOGOCCIQUE CONSIDERATIONS PHYSIO-PATHOLOGIQUES ET THERAPEUTIQUES

Président : Mr. JULIEN MARIE, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V°

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN . . . . . Léon BINET.
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR . . . . . Jean VERNE
2e ASSESSEUR . . . . . Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.) et SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIÈVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.) et BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.) et DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.) et POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Cochin	LEGER (L.)
Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Pitié	CORDIER (G.)
Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Salpêtrière	SICARD (A.)
Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Cinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales — Boucicaut	LENÈGRE (J.)
Broussais	SOULIÉ (P.)
Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cochin	BROUET (G.)
Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Laribolsière	SÈZE (S. de)
Pitié	DREYFUS (G.)
Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) BUSSER (F.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAILLIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DERIOBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LEVEQUE (B.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)

	MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DEJOURS (P.) DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA(M.) m.conf.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)

	MM.
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A. QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J,)
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMFLINE (A), pr. s. ch. VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)

	MM.
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE
BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)

Secrétaire principal . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur . . . . . Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma Femme,

Pour sa coopération technique

A mes Parents

A ma Fille

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538127_0019

Au Professeur JULIEN MARIE

Qui m'a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

Au Docteur ALAJOUANINE,

qui a bien voulu me confier le sujet
de ce travail.

A Mes Maîtres dans les Hôpitaux,

INTRODUCTION

Nous avons eu l'occasion d'observer, dans le service de Pédiatrie du Docteur LAJOUANINE au Centre Hospitalier Intercommunal de Creteil, 2 cas de purpura fulminans méningococcique au cours des premiers mois de 1962.

Le premier de ces enfants mourut rapidement malgré une thérapeutique d'extrême urgence.

Le second guérit, mais il nous fut donné d'observer l'évolution nécrotique de 2 des vastes placards purpuriques que présentait cet enfant.

A la suite de ces 2 observations, nous avons tenté de voir après plus de 10 ans de corticothérapie, quel était devenu le pronostic tant vital que local du purpura fulminans méningococcique.

- d'apporter quelques hypothèses relatives au déterminisme du collapsus circulatoire.

- d'expliquer la pathogénie de l'évolution nécrotique éventuelle des éléments purpuriques chez les malades soumis à la corticothérapie et à la noradrénaline.

C'est délibérément que nous avons écarté de cette thèse l'étude clinique, anatomopathologique et épidémiologique du purpura fulminans méningococcique. Ces aspects sont bien connus et ont déjà fait l'objet de travaux nombreux.

Nous avons donc adopté le plan suivant:

Après présentation de nos 2 observations :

- Etude des taux de mortalité du purpura fulminans au cours des 3 grandes "ères thérapeutiques".

- Etude statistique de la tendance évolutive nécrotique, des éléments purpuriques au cours de ces mêmes périodes.

- Etude des principaux caractères de la défaillance circulatoire. Hypothèses, relatives à l'explication de son mécanisme.

- Etude expérimentale de l'évolution nécrotique chez l'animal soumis à un traitement cortisonique, d'une zone cutanée préparée par l'injection intradermique d'endotoxine méningococcique.

- Etude de l'action locale de l'adrénaline et de son dérivé à la noradrénaline chez l'animal ayant préalablement reçu par voie intraveineuse une injection d'endotoxine méningococcique.

OBSERVATION N°1 -

Le jeune Fernand F... est admis le 8 mars 1962 au service de Pédiatrie de l'Hôpital Intercommunal de Créteil pour un purpura profus fébrile d'apparition brutale.

Il s'agit d'un enfant de 6 ans au développement staturopondéral normal ne présentant aucun antécédent pathologique particulier.

L'épisode actuel a débuté le 26 février par une rhinopharyngite d'allure bénigne pour laquelle l'enfant reçoit pendant 3 jours 2 suppositoires par jour de Bismucones infantiles.

Dès le 2 mars ce petit épisode pathologique est jugulé et l'enfant reprend son activité scolaire.

Le 7 mars - dans la soirée, l'enfant est fatigué, délaisse ses jouets. Température 38° - Soif vive.

Après une nuit calme, la mère constate au réveil que des plaques rouges recouvrent les membres inférieurs de l'enfant. Ces éléments rapidement extensifs atteignent en 2 heures le tronc et la face.

Le médecin consulté conseille l'hospitalisation d'extrême urgence.

Le 8 mars à 9 heures, à l'admission : le jeune malade est agité hostile à l'examen et, se plaint spontanément de myalgies.

Température : 38°9 - pouls rapide.

Tension artérielle imprenable.

Il existe une discrète cyanose des extrémités. L'état de choc est intense.

On constate par ailleurs un purpura ecchymotique extensif.

La face est entièrement envahie sans intervalle de peau saine.

Sur les membres, les éléments quoique nombreux ne sont pas confluents.

L'examen de la cavité buccale montre une muqueuse diffusément

rouge avec un piqueté purpurique sur les piliers et le voile.

L'examen thoracique ne montre aucun signe anormal.

Il n'existe ni adénopathie, ni splénomégalie ; pas de syndrome méningé.

Les prélèvements pour :

Numération formule sanguine
Hémoculture - Inonogramme
Examen du liquide céphalorachidien

sont immédiatement effectués.

Le traitement d'urgence est entrepris et, le jeune malade reçoit :

1/2 ampoule de Néosynéphrine intramusculaire.
1 perfusion est posée.
(200 CC de sérum glucosé isotonique,
(5 millions d'unités de pénicilline
(1/2 ampoule de néosynéphrine
(50 mg d'hémissuccinate d'hydrocortisone

Vers 11 heures, cette thérapeutique permet une remontée de la tension artérielle à 8,5.

Amélioration, hélas, transitoire. Vers 12 heures, un état de mal-convulsif s'installe avec encombrement pulmonaire, imposant une trachéotomie.

Vers 14 heures, une apnée brutale emporte l'enfant.

Les examens complémentaires montreront la présence de méningocoques, à l'examen directe du sang.

Le liquide céphalorachidien est clair, eau de roche

Cytologie 10 éléments/mm3

Présence de méningocoques à l'examen du culot de centrifugation,

La vérification anatomique montre des hémorragies surrénales bilatérales.

OBSERVATION N°2 -

Le jeune Dominique F... âgé de 22 mois est admis le 24 avril 1962 au Service de Pédiatrie de l'Hôpital intercommunal de Creteil avec le diagnostic de purpura infectieux à forme fulminante.

Il s'agit d'un enfant au développement staturopondéral normal présentant depuis l'âge de 2 mois des rhinopharyngites fréquentes. Il n'existe aucun autre antécédent pathologique notable.

L'épisode actuel a débuté le 20 mars par une rhinopharyngite d'allure bénigne traité par : Suppositoires de camphopneumine et soframycine nasale.

Le 27 mars et les jours suivants, l'état général est bon. L'infection rhinopharyngée paraît avoir cédé.

Mais, dans la nuit du 3 au 4 avril, l'enfant est insomnique, geint, vomit à plusieurs reprises.

Température : 40°3.

Le médecin traitant examine Dominique, le 4 avril vers 14 heures, diagnostique une pharyngite érythémateuse et suspecte une otite. L'examen physique est négatif mais le teint terreux attire l'attention du médecin qui demande un examen O.R.L.

Le spécialiste voit l'enfant vers 18 heures et constate l'existence de taches purpuriques disséminées sur les membres et la face ; les premiers éléments étant apparus vers 15 heures 30.

L'hospitalisation d'urgence est alors immédiatement décidée.

A l'admission, l'enfant est inconscient, indifférent à l'examen, geignant. Il existe une cyanose de la face à maximum péribuccal: - un teint terreux, le nez est pincé, véritable "faciès toxique".

- Température 38° - Tension artérielle 6-3

L'attention est d'emblée attirée par le purpura. De nombreuses pétéchies sont dissiminées sur la face et les membres supérieurs mais c'est aux membres inférieurs que les éléments prédominent.

Le purpura prend à ce niveau, un aspect lie de vin et forme de vastes plaques à contours géographiques.

Il n'existe pas d'autre signe physique. L'examen thoracique ne révèle aucune anomalie. L'abdomen est souple. Pas d'hépato-splénomégalie- pas d'adénopathie.

Les prélèvements pour :

Numération - Formule sanguine

Hémoculture - Ianogramme

Examen du liquide céphalorachidien

sont immédiatement effectués.

Le traitement d'urgence est entrepris et le jeune malade reçoit dans les 24 heures

1er flacon
- 250 cc de sérum glucosé isotonique
- 0,25 g de chlorure de sodium

2è flacon
- Sérum glucosé isotonique 500 cc
- Chlorure de sodium 0,10 g
- Chlorure de potassium 0,25 g
- Gluconate de calcium 0,15 g
- Pénicilline 10 millions d'unités
- Tifomycine 0,25 g
- Vitamine K I 10 mg

2 injections d'hémissuccinate d'hydrocortisone sont effectuées

20 mg à 20 heures - 20 mg à 23 heures 30

3è flacon
- 500 cc de sérum glucosé isotonique
- 0,30 g de chlorure de sodium
- 0,25 g de chlorure de potassium
- 0,15 g de gluconate de calcium
- 10 millions d'unités de pénicilline

Au cours de la nuit l'enfant rejette un vomissement sanglant et dans la matinée du 5 Avril, on fait une transfusion de 250 cc de sang isogroupe. Il reçoit à nouveau 12,5 mg d'hémissuccinate d'hydrocortisone.

On associe par ailleurs à la pénicilline :

Streptomycine : 0,10 G/24 h.

Tifomycine : 0,25 g x 3/24h.

Solumédine : 2 ampoules

Adrénoxyl ; Vitamine K 1 et gardénal.

Les examens complémentaires sont de retour et montrent :

Prèlevement de gorge : absence de méningocoque

Hémoculture, positive au méningocoque B, sensible à tous les antibiotiques

L'hémogramme

Globules rouges 3.900.000

Hémoglobine 81 %

Valeur globulaire 1

Globules blancs 20.100

Polynucléaires neutrophiles 91 %

Lymphocytes : 9 %

Le liquide céphalorachidien :

Liquide limpide incolore

Chimie : chlorure : 6,80 g/litre

glucose : 0,70 g/litre

albumine : 0,15 gr/l.

Cytologie - 46 éléments/mm3

- Prédominance lymphocytaire
- Quelques polynucléaires et éléments altérés.

Bactériologie. Pas de germe à l'examen direct
Mais à la culture quelques colonies de méningocoques B
Les IONOGRAMMES sanguins urinaires ne sont pas perturbés.

Les examens de laboratoire confirment l'impression clinique et permettent d'affirmer le diagnostic de :

PURPURA FULMINANS MENINGOCOCCIQUE

Au cours de l'après-midi du 5 Avril, la symptomatologie demeure inquiétante.

Alternance de torpeur et d'agitation
Gémissements incessants
Des hématémèses de sang noir (Vomito-negro) se répètent à trois reprises.

La tentive de relai de l'hémissuccinate d'hydrocortisone par la Delta-cortisone per os se solde par un échec. L'enfant vomissant immédiatement les 15 milligrammes administrés.

On continue donc, l'hémissuccinate d'hydrocortisone intra-veineux à la dose de 60 mg/24 heures.

Un bilan de la coagulation est réalisé le 5 Avril.

Plaquettes : 43.000/mm3
Temps de saignement : 7 minutes
Rétraction du caillot minime même après 24 heures

Le médullogramme est normal et en particulier il existe de nombreux mégacariocytes.

L'ionogramme de ce jour montre une hypokaliémie ; la natremie et la chlorémie sont normales.

Pour les 24 heures suivantes, il est prévu une perfusion de :

- Sérum glucosé isotonique 1200 cc
- Chlorure de sodium 1,25 g.
- Citrate de potassium 3 g
- Gluconate de calcium 0,50 g
- Pénicilline 30 millions
- Solumédine : 3 g.
- Vitamine C 1g

Au cours de la nuit du 5 au 6 Avril, alors que l'état général de l'enfant s'est incontestablement amélioré, on constate une extension des éléments purpuriques.

La tifomycine qui était administrée par voie intramusculaire est suspendue du fait de la thrombopénie.

Le samedi 7 Avril, les placards purpuriques ont pris une teinte brunâtre. Il existe une infiltration oedémateuse des membres inférieurs.

Le dimanche8 Avril, l'évolution semble nettement favorable, nombre d'éléments purpuriques s'éclaircissent, l'état général est transformé.

La réalimentation progressive per os est bien tolérée.

Le lundi 9 Avril les doses d'hémisuccinate d'hydrocortisone sont diminuées de moitié ; on y associe le solumédrol à la dose de 2 mg/24 heures.

Le mardi 10 Avril, on constate l'apparition de phlyctènes sur 2 placards ecchymotiques de la cuisse gauche qui n'avaient pas suivi l'évolution favorable des autres éléments purpuriques.

Le 11 avril aux phlyctènes se sont substituées des ilots nécrotiques siégeant au centre des placards, à extension progressive et confluente.

Le 12 Avril, on décide de suspendre la corticothérapie.

Dès le 13 Avril, les placards escarrotiques cessent de s'étendre mais suppurent.

Le 19 Avril, grâce à un "nursing" attentif la suppuration est jugulée, il existe un début de cicatrisation à la périphérie.

Le 27 Avril il est possible de considérer le pronostic tant général que local comme excellent.

Les escarres sont très propres, ne suppurent absolument plus ; la peau à la périphérie des lésions est d'excellente qualité. Les processus de cicatrisation s'accèlèrent. Néanmoins, il existe à la face externe de la cuisse gauche une vaste ulcération posant le problème d'une greffe.

Les chirurgiens conseillent l'antibiothérapie et la corticothérapie locales pendant plusieurs semaines, l'exposition à l'air, et, de fait la cicatrisation s'effectue progressivement sans le secours d'une greffe.

Dès les derniers jours de Mai ; l'enfant peut reprendre la marche normalement ; la cicatrisation est très satisfaisante.

L'enfant quitte le service le 14 Juin.

Le 16 Juin, nouvelle hospitalisation pour angine erythémato-pultacée accompagnée de vomissements et de diarrhée qui crée quelques inquiétudes, mais l'antibiothérapie per os (Terramycine et Oracilline) jugule en 2 jours le processus infectieux. L'enfant quitte le service le 22 Juin.

A la suite de ces deux observations, après les publications de CH. D. MAY et de LEWIS THOMAS relatives à la pathogénie du choc dans le purpura fulminans méningococcique et à l'influence de la cortisone sur les réactions de SHWARTZMAN, nous avons tenté d'éclairer le problème du bien fondé des corticoïdes et de la noradrénaline comme thérapeutique des méningococcies suraigues.

En effet, si les premiers essais de la cortisone dans cette affection ont donné des résultats spectaculaires, (Observations de NELSON et GOLDSTEIN en 1951, de NEWMAN et BREEN en 1951) les échecs ultérieurs des corticoïdes ainsi que de la norédrénaline ont été nombreux selon CH. D. MAY, à tel point que cet auteur n'hésite pas à renoncer à cette thérapeutique au cours des méningococcies suraigues. Cette attitude reposant sur l'expérimentation animale et les observations cliniques, en contradiction formelle avec les données fondamentales admises jusqu'ici, devait avoir un certain retentissement.

Avant d'aborder notre premier chapitre nous préciserons, une fois pour toutes, deux points nosologiques.

- Nous utiliserons indifféremment le terme de purpura fulminans méningococcique et de méningococcemie suraigue et nous éliminerons de cette rubrique, à la suite de BERNHEIM, les formes qui associent à l'état de choc, un purpura simplement pétéchial auxquelles nous réservons le terme de méningococcie grave.

Nous considérerons ici, à la suite de CHEVALIER et de DUNN le purpura nécrotique ou gangréneux comme une modalité évolutive du purpura fulminans.

Notre premier chapitre sera statistique.

Nous distinguerons 3 périodes :

La première période se termine en 1939 avec l'avènement de la sulfamidothérapie.

La seconde période s'étend de 1939 à 1950 : c'est l'ère des sulfamides puis de l'association sulfamides - pénicilline.

La troisième période débute en 1950, lorsqu'à l'antibiothérapie, on associe les corticoïdes puis la noradrénaline.

Pour chacune de ces périodes, nous envisagerons le taux de mortalité et la fréquence de l'évolution nécrotique des éléments purpuriques, parmi les cas ayant survécu.

Il nous faut signaler, ici, les difficultés rencontrées pour établir des statistiques valables en matière de purpura fulminans méningococcique.

En effet, l'affection est rare ; les quelques séries publiées ne concernent qu'un nombre restreint de cas. Par ailleurs, et ce, surtout depuis l'avènement de la corticotherapie, certains auteurs surtout anglo-saxons n'ont publié que leurs cas de survie, laissant dans l'ombre les échecs, ce qui ne permet pas d'introduire ces succès dans une statistique d'ensemble.

En 1938, CHRISTIAN pense que tous les cas de purpura fulminans méningococciques ont été mortels. En fait, puisque nous avons admis, que sur le plan nosologique, il ne fallait pas séparer purpura fulminans et purpura nécrotique, nous devons réviser cette opinion.

En effet, GARDNER et ROBB (1916)
ELLIOT et KAYE (1917)
BLANCHIER (1918)
HERICH (1918)

ont publié 4 cas de purpura nécrotique méningococcique ayant guéri.

Il n'en demeure pas moins, de l'avis même des auteurs que cette éventualité est exceptionnelle ; et, nous pouvons admettre que la mortalité au cours de cette période qui s'étend jusqu'en 1939, est voisine de 99 % ; le sérum antiméningococcique n'ayant eu aucune action thérapeutique valable.

Dès 1939-40, l'utilisation des sulfamides permet d'obtenir quelques succès.

POINSO en 1939, CAREY en 1940 publient chacun un cas de guerison.

Néanmoins le pronostic demeure extrèmement redoutable.

En effet, de 1939 à 1944, THOMAS, d'une part, WIMBERG et MAC GAVACH d'autre part, ont réuni 88 cas de purpura fulminans avec 11 guérisons seulement. La mortalité demeure voisine de 85 à 90 %.

Nous n'avons pu établir et, nous le regrettons, des statistiques précises de mortalité chez les malades traités par l'association pénicilline-sulfamides. Cependant, la revue de la littérature anglosaxonne semble avoir montré une légère amélioration du pronostic. En effet, pour la période 1947 1950 inclus, nous avons pu relever 14 cas de guérison chez des malades traités par l'association sulfamides-pénicilline (ces observations seront présentées dans le chapitre suivant) : alors que THOMAS, WIMBERG et MAC GAVACH pour la période 1939 - 1944 n'ont relevé que 11 cas de guérison chez des malades traités uniquement par les sulfamides.

Nous envisagerons maintenant la période de la corticothérapie. Certes au cours des années 1940-1950 les extraits cortico-surrénaux sont utilisés, mais leur teneur en principe actif aux doses utilisées étant faibles, nous avons délibérement exclu cette période de l'ère de la corticothérapie que nous faisons débuter en 1950.

La découverte de la cortisone souleva de grands espoirs. En effet, il s'agissait de la thérapeutique spécifique de l'insuffisance surrénale, elle même tenue pour responsable de l'issue fatale de la plupart des cas de purpura fulminans méningococcique.

Et, de fait, l'utilisation des corticoïdes donna lieu lors des premiers essais ; à la publication des cas de guérisons spectaculaires.

NELSON et GOLDSTEIN publièrent en 1951 un cas de méningococcie suraigue chez un enfant de 11 ans. Alors que la situation paraissait désespérée, l'administration de cortisone détermina dans les 4 heures une amélioration extrèmement remarquable.

NEWMAN et BREEN publièrent également quelques mois plus tard un cas de guérison inespérée.

Les cas isolés de guérison se multiplièrent.

Néanmoins, certains auteurs ont publié non plus des cas isolés mais des séries dont l'étude à tempéré l'optimisme des premiers succès.

R. KOCH et M.J. CARSON publièrent en 1958 les statistiques du Los Angelès Children's Hospital pour la période 1953-58

- 9 cas de purpura fulminans méningococcique furent traités par la corticothérapie ; les auteurs déplorèrent 7 décès.

LEPPER et SPIES publièrent en 1956 les statistiques du Municipal Contagious disease Hospital of Chicago pour la période 1950-55. Au cours des années 1950-52, 10 cas ont été traités par la cortisone administrée par voie intramusculaire, les auteurs ont observé 10 décès.

Pour les années 1952-53, trois cas furent traités par la cortisone intramusculaire : l'évolution fut fatale dans ces 3 cas. 3 cas furent traités par l'hydrocortisone administrée par voie veineuse, 1 seul cas de guérison fut observé.

Au cours des années 1953-55, un seul cas de méningococcie suraigue fut observé, traité par l'hydrocortisone intraveineuse dont l'issue fut fatale.

GRIFFIN et DAESCHNER publièrent en 1955, 5 cas d'infection fulminante méningococcique traités par la cortisone, parmi lesquels 3 guérisons furent observées.

En 1957 M. BERNHEIM publie 2 séries de purpura fulminans méningococcique traité par la corticothérapie.

La première série concerne 6 cas traités par la cortisone intramusculaire, l'évolution fut fatale dans ces 6 cas.

La deuxième série concerne 7 cas traités par l'hydrocortisone intraveineuse et inconstamment par la noradrénaline, 5 guérisons furent observées.

Enfin, en 1960 ZAMAMI ABBAS publie 4 cas de purpura fulminans méningococcique observés dans le service du Pr. Julien MARIE pour ces 4 cas, malgré la corticothérapie intensive et l'utilisation de la nodrénaline 3 Décès furent déplorés.

Au total nous avons pu rassembler ici avec nos 2 cas personnels 50 cas de purpura fulminans méningococcique bactériologiquement confirmés, publiés par série, ayant fait l'objet d'un traitement par les corticoïdes et inconstamment par la noradrénaline; 37 décès furent déplorés.

Le taux de mortalité est donc voisin de 75 % ce qui représente qu'une augmentation du taux de survie de l'ordre de 12 % .

Encore est-il logique de se demander quelle part revient dans cette amélioration à une antibiothérapie plus volontiers massive et à l'utilisation de nouveaux antibiotiques comme les tétracyclines ou le chloramphénicol. C'est en effet à l'époque même de l'avènement de la cortisone que le traitement anti infectieux subit de profonds remaniements quant à l'importance des doses utilisées et aux possibilités d'association.

Il est justifié de diviser l'ère de la corticothérapie en 2 périodes :

- période de la cortisone administrée par voie intramusculaire
- période de l'hydrocortisone administrée par voie intraveineuse.

La plus grande rapidité d'action de l'hydrocortisone dans cette affection nécessitant une thérapeutique d'extrême urgence devrait sur le plan théorique laisser espérer encore une amélioration du pronostic. Malheureusement, l'étude des séries publiées donne des résultats discordants.

En effet, si la série publiée par BERNHEIM est particulièrement favorable puisqu'il observe 5 guérisons sur 7 cas , il n'en est pas de même pour les séries de LEPPER et SPIES : 1 guérison sur 4 cas et de ZAMANI ABBAS également 1 guérison sur 4 cas.

Il apparait au terme de cette compilation que la corticothérapie n'a pas amélioré le pronostic comme il aurait été logique de l'espérer, si elle avait été la thérapeutique spécifique du choc de l'infection fulminante méningococcique.

Nous nous proposons maintenant d'étudier le problème de l'évolution nécrotique des éléments purpuriques.

Avant 1950, cette éventualité est considérée comme rare, l'explication de ce phénomène, selon DUNN, étant liée au fait que l'issue fatale survient avant que les placards hémorragiques aient le temps d'évoluer vers la nécrose.

Ce même auteur et WEINER ont fait de l'avis de DAVOLI une étude quasi exhaustive de la littérature anglo-saxonne et française à ce sujet et ont colligé pratiquement tous les cas publiés jusqu'en 1950.

C'est ainsi que grâce aux travaux de ces auteurs, nous avons pu relever les cas suivants de purpura fulminans méningococcique à évolution nécrotique (une fois encore nous ne retiendrons que les cas bactériologiquement vérifiés).

- 4 cas de THOMAS observés parmi les troupes américaines et publiés en 1943.
- 1 cas de BERNSTEIN publié en 1944
- 3 cas de J. MARIE, SERINGE et COUSIN publiés en 1946
- 1 cas de SMITH ALPERN publié en 1946
- 1 cas de MALAGUETA et RENAULT publié en 1947
- 1 cas de GRUBSCHMIDT publié en 1947
- 1 cas de BRADERS et SNELL publié en 1947
- 1 cas de HILL et KINEY publié en 1947

- 1 cas de DE FUCCIO et BRESNER publié en I949.
- 1 cas de WEINER publié en I950.
- 1 cas de DUNN observé en I949 et publié en I95I.

Au total donc : 16 cas de purpura fulminans méningococcique à évolution nécrotique ont été publiés entre I940 et I950.

Nous avons tenté de colliger au cours de la même période les cas de purpura fulminans ayant guéri sans évolution nécrotique.

En I946, KINSMAN et D'ALONZO rapportent I5 cas.

Nous avons pu, par ailleurs ajouter à ces I5 cas, 7 cas publiés entre I947 et I950.

- 5 cas de ORLANDI EGISTO publiés en I948.
- 1 cas de FERNANDA et GARCIA de ARAMBURU.
- 1 cas de DEL CARRIL

tous deux publiés en I950.

Au total, nous avons ainsi rassemblé 38 cas de guérison de purpura fulminans méningococcique parmi lesquels I6 cas à évolution nécrotique, soit un pourcentage de l'ordre de 40%.

A partir de I95I, sans avoir fait une étude exhaustive, nous avons rassemblé un certain nombre d'observations de survie afin de déterminer l'influence de la corticothérapie sur l'éventuelle évolution nécrotique des éléments purpuriques.

Nous avons ainsi colligé un certain nombre de cas bactériologiquement vérifiés et parmi lesquels les modalités thérapeutiques ont été publiées avec précision.

Dans un premier groupe, nous rangeons les observations de purpura fulminans sans évolution nécrotique.

- Ier cas : CARON, JEUNE et BEAUPERE ont publiés en I955, 1 cas de purpura fulminans méningococcique chez un jeune garçon de 4 ans. La thérapeutique adoptée fut la suivante : Dans les premières 24 heures : 50 mg de cortisone par voie intramusculaire, 2 ampoules de cortine naturelle,

25 mg d'A C T H en injection intramusculaire et I/32 mg d'adrénaline par voie intraveineuse. La corticothérapie a été interrompue au bout de 24 heures. Les éléments purpuriques se sont effacés sans évolution nécrotique.

- 2ème cas : VIGUIER, dans sa thèse (I953), présente un cas de purpura fulminans observé à l'hôpital d'Albi chez un enfant de 2 ans.

La corticothérapie n'a pas été administrée en urgence, mais 4 jours après l'apparition des éléments purpuriques. Les doses de cortisone furent les suivantes : I00 mg de cortisone intramusculaire par jour, pendant 2 jours. La guérison fut obtenue sans évolution nécrotique.

(Il s'agit d'ailleurs ici d'un cas limite entre les méningococcies graves et les méningococcies suraiguës : le purpura ayant un aspect essentiellement pétéchial ; seuls quelques éléments présentaient une certaine tendance à la confluence.

- 3ème cas : PASQUARELLI a publié en I95I , 1 cas de purpura fulminans chez une jeune femme de 28 ans. La corticothérapie fut administrée aux doses suivantes : 2 cc d'extraits corticosurrénaux toutes les deux heures, pendant les 24 premières heures ; ensuite la malade reçut 100 mg de cortisone par voie intramusculaire, toutes les 6 heures. Après une dose totale de 500 mg, cette thérapeutique fut interrompue. Il n'y eut pas d'évolution nécrotique des éléments purpuriques .

- 4ème cas : UHL a publié en I953, 1 cas de purpura fulminans méningococcique chez un sujet de I7 ans.

La corticothérapie fut administrée sous forme d'extraits corticosurrénaux . Au total I65 ML.

La noradrénaline semble avoir été administrée a assez larges doses, pendant les premières heures. Il n'y eut pas d'évolution nécrotique des éléments purpuriques.

- 5ème et 6ème cas : GRIFFIN et AESCHNER ont publié en I954 2 cas de purpura fulminans méningococcique.

Les malades reçoivent 25 à 100 mg de cortisone par voie intramusculaire toutes les 6 heures et 4 mg de noradrénaline pendant les 24 premières heures. Cette dose initiale fut ensuite diminuée graduellement et la corticothérapie arrêtée au 5ème jour.

Il n'y eut pas d'évolution nécrotique des éléments purpuriques.

- 7ème cas : NEWMAN publia en I95I, 1 cas de purpura fulminans méningococcique chez une filette de 4 ans. La corticothérapie fut administrée aux doses suivantes ; 75 mg de cortisone par voie intraveineuse dès les premières heures. 75 mg, 6 heures plus tard ; 25 mg 4 fois par jour, les 3 jours suivants. Il n'y eut pas d'évolution nécrotique des éléments purpuriques.

- 8ème cas : BAUMANN publia en I953 , 1 cas de purpura fulminans chez un enfant de 3 ans.

La corticothérapie fut administrée aux doses suivantes :

Ier jour I00 mg d'hydrocortisone par voie intraveineuse,
100 mg de cortisone par voie intramusculaire

2ème jour 100 mg d'hydrocortisone par voie intraveineuse
100 mg de cortisone par voie intramusculaire

3ème jour; 50 mg de cortisone par voie intramusculaire

4ème jour 25 mg de cortisone par voie intramusculaire. Soit une dose total de 200 mg d'hydrocortisone et de 275 mg de cortisone. Il n'y eut pas d'évolution nécrotique des éléments purpuriques.

- 9ème cas : BERNHEIM a publié en I957, 1 cas de purpura fulminans à évolution non nécrotique, le schéma thérapeutique adopté sera précisé dans le chapitre suivant.

Dans un deuxième groupe, nous rangerons les observations de purpura fulminans à évolution nécrotique .

Ier cas : BREEN et EDMOND publièrent, en I952, 1 cas de purpura fulminans chez un enfant de IO mois. L'enfant reçoit dès son admission une injection intramusculaire de 25 mg de cortisone, cette dose est répétée,2 fois dans les 24 heures, puis la corticothérapie est suspendue, I2 jours après l'admission une large plaque ecchymotique du genou gauche subit une évolution nécrotique

2ème cas : NELSON et GOLDSTEIN publièrent en I95I une observation de purpura fulminans,chez un enfant de 11 ans ; ce jeune malade reçut dans les heures qui suivirent son admission 20 CC d'extraits corticosurrénaux. Cette thérapeutique est continuée à la dose de I5 CC toutes les I2 heures . Au bout de 36 H. le pronostic semble désespéré, malgré le traitement. Le malade reçoit par voie intramusculaire 38 mg de cortisone, puis 2 doses égales à 6 heures d'intervalle. L'enfant guérit mais les placards purpuriques des extrémités se nécrosèrent.

3ème et 4ème cas : HODES publia en I952 2 observations de purpura fulminans méningococcique.

La premièr. concerne in enfant de 8 ans qui reçoit dès son admission 60 ml d'extraits corticosurrénaux ; I4 heures plus tard 100 mg de cortisone par voie intramusculaire ; 2I heures après 25 mg d'ACTH par voie intramusculaire: 27 heures plus tard 25 mg d'ACTH;40 heures plus tard I5 mg d'ACTH.

Au 3ème jour de l'hospitalisation, certaines aires purpuriques subissent une évolution nécrotique .

La deuxième observation concerne un enfant de 11 ans.

La corticothérapie est administrée aux doses suivantes.

Le Ier jour : par voie intramusculaire 50 mg de cortisone dès l'admission, suivie d'une dose analogue, 2 heures plus tard.

Le 2è, 3è, 4ème jour, la cortisone est administrée par os à la dose de 50 mg par 24 heures. Les 5è, 6è et 7ème jour, la cortisone est continuée per os à la dose de 25 mg par 24 heures. Dèsle 2ème jour certains éléments purpuriques subissent une évolution nécrotique.

5è cas : BOI a publié en I954 une observation de purpura fulminans méningococcique chez une fillette de 9 ans. La corticothérapie ne fut administrée que sous forme d'extraits corticosurrénaux mais à doses élevées et prolongées pendant 20 jours. Les larges placards ecchymotiques des extrémités inférieures subirent une nécrose extensive. L'amputation fut nécessaire.

6ème cas : GRIFFIN et DAESCHNER ont publié en I954, 1 cas de purpura fulminans méningococcique à évolution nécrotique chez une fillette de race noire âgée de I3 ans.

Cette enfant reçut au cours des 24 premières heures, 4 mg de noradrénaline en perfusion veineuse, 50 mg de cortisone par voie intramusculaire, toutes les 6 heures. Les jours suivants, les doses de cortisone sont diminuées graduellement et cette thérapeutique arrêtée au 5ème jour. Plusieurs éléments, en particulier un vaste placard de l'avant-bras gauche nécessita excision et greffe.

7ème cas : MONNET en I955 a publié I cas de purpura fulminans méningococcique chez une fillette de 2 ans I/2 . La corticothérapie fut administrée selon le schéma suivant :

Ier jour : 36 mg de cortisone par voie intramusculaire.

Du 7 au 10è jour : 25 mg de cortisone par voie intramusculaire par 24 heures.

Dès le 5ème jour, il existait au niveau des 2 derniers orteils du pied gauche ainsi qu'au niveau de la face postérieure du bras droit des plaques de gangrène cutanée.

8è et 9è cas : GEORGIADE a observé entre I95I et 55 2 cas de purpura fulminans méningococcique à évolution nécrotique ayant nécessité excision et greffe.

19ème cas : COMBES et GILLOT ont publié en I957, 1 cas de purpura fulminans méningococcique chez une fillette de 3 ans. La corticothérapie fut administrée aux doses suivantes :

Au cours des IO premières heures,50 mg d'hydrocortisone par voie intraveineuse.

Le deuxième jour : 50 mg d'hydrocortisone, + 200g. d'extraits glandulaire.

Le 3è et 4è jour : I20 mg de cortisone par voie intramusculaire par 24 heures.

Les 5è, 6è et 7ème jour, la cortisone est continuée per os à la dose de 25 mg par 24 heures. Dès le 2ème jour, certains éléments purpuriques subissent une évolution nécrotique.

11è au 14ème cas : il s'agit ici de 4 cas de purpura fulminans à évolution nécrotique, publiés par BERNHEIM en I957 pour lesquels des doses élevées de corticoïdes furent utilisées.

Le schéma thérapeutique etant le suivant :

Au cours de la première I/2 heure cet auteur administre :

4 à 5 mg par KG d'hydrocortisone chez le nourrisson,

2 à 4 mg par KG d'hydrocortisone chez le grand enfant.

Ultérieurement pendant la première journée, on refait la même dose que précédemment, c'est-à-dire :

4 à 5 mg par Kg chez le nourrisson

2 à 4 mg par kg chez le grand enfant.

Les jours suivants , la corticothérapie intraveineuse est arrêtée en moyenne après 24 heures.

Selon l'évolution et l'amélioration clinique on continue ma corticothérapie intraveineuse environ I0 heures après l'apparition de l'amélioration.

La cortisone intramusculaire ou per os est faite à doses rapidement dégressives (pendant 6 à 8 jours) suivie de 2 jours d'ACTH qui devra alors être faite au taux de :

4 mg chez le nourrisson par Kg de poids

3 mg par Kg de poids chez le grand enfant.

La noradrénaline est également utilisée au taux de 4 mg par litre de soluté perfusé, chaque fois que le collapsus est accentué et la tension artérielle basse.

I5ème cas : DAVOLI publia en I958, un cas de purpura fulminans chez une fillette de 9 ans de race noire. Une dose unique de cortisone est administrée par voie intraveineuse dès son admission. Certains placards purpuriques se nécrosèrent. Il fallutexciser une de ces lésions et amputer la phalange distale du gros orteil droit.

I6ème cas : ZAMANI ABBAS a publié en I960 dans un mémoire un cas de purpura fulminans observé chez un jeune garçon de 4 ans dans le service du Pr Julien MARIE.

Au cours des premières 24 heures l'enfant reçoit 60 mg d'hydrocortisone par voie intraveineuse + 75 mg de cortisone administrée par voie intramusculaire + 2 ampoules 1/2 de noradrénaline (LEVOPHED) administrée en perfusion veineuse.

Le 2ème jour, la noradrénaline est suspendue. Le jeune malade reçoit encore I2 mg d'hydrocortisone par voie intraveineuse et 25 mg de cortisone par voie intramusculaire.

I8 jours après l'admission on peut constater une zone de nécrose importante au niveau de la jambe gauche.

I7è cas : dans notre cas personnel qui subit également une évolution nécrotique, la corticothérapie fut utilisée aux doses suivantes (enfant de 22 mois). L'enfant reçut :

72,5 mg d'hydrocortisone pendant les I8 premières heures .

Les 4 jours suivants, 60 mg d'hydrocortisone par 24 h.

Les 3 jours suivants 30 mg d'hydrocortisone par 24 h. associé à 2 mg de solumédrol par 24 heures.

La corticothérapie fut ensuite interrompue.

Quelles conclusions d'ensemble pouvons-nous tirer de ces statistiques ?

- Sur le plan de la survie, la corticothérapie n'a pas amélioré de façon considérable le pronostic puisque le pourcentage de mortalité est passé seulement de 85 à 75% des cas. Les résultats de l'hydrocortisone semblent encore difficile à interpréter, car les succès publiés sont discordants.

Sur le plan de l'évolution locale des éléments purpuriques nous constatons que:

Avant la corticothérapie sur 38 cas de guérison de purpura fulminans, il y eut I6 cas d'évolution nécrotique ; soit un taux de l'ordre de 40%.

Depuis la corticothérapie sur 26 cas de guérison de purpura fulminans méningococcique, nous avons observé I7 cas à évolution nécrotique. Soit un taux de l'ordre de 65%. Sur les 9 cas à évolution non nécrotique la noradrénaline fut utilisée 4 fois.

L'adrénaline 1 fois à dose très faible (injection unique de I/32 mg par voie intraveineuse) : cas de JEUNE-CARON-BEAUPERE.

Sur les I7 cas à évolution nécrotique, nous retrancherons 2 cas (GEORGIADE) où les modalités thérapeutiques médicales ne sont pas publiées ; l'auteur s'attachant aux problèmes chirurgicaux posés par les placards nécrotiques.

Sur les I5 cas restant, la noradrénaline fut utilisée 4 fois.

L'interprétation de ces statistiques pose 2 problèmes :

L'insuffisance surrénale tenue pour responsable du collapsus et de l'évolution fatale du purpura fulminans est-elle seule en cause ? Si il en était ainsi, on aurait pu espérer de la corticothérapie des résultats meilleurs. Ou bien, le mécanisme du choc est-il différent et l'insuffisance surrénale n'a-t-elle qu'un rôle de facteur aggravant ?

Sur le plan de l'évolution locale des éléments purpuriques il est incontestable que depuis la corticothérapie l'évolution nécrotique est devenue plus fréquente. Les corticoïdes peuvent ils en être tenus pour responsables ?

Pour tenter de résoudre le premier problème posé, nous nous référerons très largement aux travaux américains dont CH.D. MAY a fait une excellente synthèse.

Du point de vue clinique, on a pu mettre en évidence les points suivants chez des malades en collapsus circulatoire au cours d'infection suraiguë.

- Le volume total du sang n'est pas diminué.

- La résistance des artères périphériques est augmentée par vasoconstriction.

- Le fonctionnement myocardique n'est pas altéré de façon évidente.

- La pression dans la veine cave inférieure est normale.

- Cependant, le débit cardiaque est diminué avec pour conséquence la chute de la pression sanguine malgré l'augmentation de la résistance périphérique et un volume sanguin demeuré normal.

A la lumière de ces observations cliniques il est séduisant d'expliquer la chute du débit cardiaque par la stagnation du sang dans les veines ou dans les capillaires périphériques ou viscéraux.

Cette hypothèse est très vraisemblable et confirmée par l'expérimentation animale.

L'injection intraveineuse de faibles doses d'endotoxine méningococcique chez l'animal détermine des manifestations de collapsus circulatoire identiques à celles observées dans l'infection méningococcique suraiguë chez l'homme c'est-à-dire :

- augmentation de la résistance des artères périphériques
- fonctionnement myocardique normal
- volume total du sang non modifié
- pression normal dans la veine cave inférieure
- diminution du débit cardiaque.

Mais, en outre, l'expérimentation animale a permis de mettre en évidence que le retour veineux au coeur était diminué du fait de la stagnation du sang dans le foie et dans les vaisseaux mésentériques comme le montre l'augmentation de la pression dans la veine porte.

Si une transfusion sanguine est effectuée, le débit cardiaque est augmenté temporairement, mais bientôt cet apport sanguin est "piégé" dans le système porte et l'hypotension périphérique ne tarde pas à réapparaitre. Si la transfusion est poursuivie la pression dans la veine porte augmente progressivement et l'animal succombe du fait d'une hémorragie massive dans la cavité abdominale liée à la rupture des veines mésentériques distendues. La stagnation du sang dans le système porte est probablement le résultat d'une obstruction au flux veineux hépatique par constriction généralisée des veines hépatiques.

Il ressort par ailleurs des observations cliniques que les perturbations du contrôle vasomoteur des vaisseaux précapillaires permet, en outre, la stagnation du sang dans les capillaires périphériques.

Que penser, du rôle de l'insuffisance surrénale dans la genèse de cet état de choc ?

Certes, l'examen anatomopathologique des surrénales chez des malades morts de méningococcie suraiguë montre dans un grand nombre de cas soit des lésions hémorragiques macroscopiques, soit des lésions histologiques de dégénérescence cellulaire avec pycnose et disparition des granulations lipidiques.

Cependant, il n'est pas rare de constater l'absence de ces modifications pathologiques au niveau des surrénales chez des malades ayant présenté toutes les manifestations cliniques du collapsus circulatoire de la méningococcie suraiguë. Inversement, on a parfois constaté des lésions surrénales à l'autopsie, chez des malades n'ayant présenté aucun signe de collapsus vasculaire.

D'autre part, l'expérimentation animale a montré que la surrénalectomie bilatérale pratiquée chez le singe n'entraînait pas une défaillance circulatoire brutale.

En l'absence de toute thérapeutique substitutive, l'état général ne s'altère que relativement lentement. Au bout de plusieurs jours, on observe une chute depoids liés aux troubles du métabolisme de l'eau et des électrolytes. Mais la perturbation biochimique la plus évidente est l'hypoglycémie fréquemment responsable de l'issue fatale.

De tels animaux peuvent survivre 3 semaines et plus encore sans solution salée ni hormones surrénales.

Certes , une infection surajoutée peut accélerer l'apparition des signes de l'insuffisance surrénale mais l'administration de glucose, de solutés salés ou d'une faible dose de corticoïdes améliore rapidement l'état de l'animal même moribond. La constante efficacité de cette thérapeutique dans ces conditions contraste avec l'inconstance des résultats obtenus dans le collapsus de l'infection fulminante méningococcique.

Par ailleurs, expérimentalement chez le chien ayant reçut des injections d'endotoxine purifiée,on a dosé les hormones dans le sang prélevé au niveau des veines surrénales;, on a pu constater que la secrétion d'adrénaline et des I7 hydroxycorticoïdes était augmentée.

Devant ce tableau expérimental, on a émis les hypothèses suivantes :

- l'organisme soumis à une infection sévère pourrait requérir des quantités d'hormones supérieures à la secrétion surrénalienne.

- Il pourrait exister un blocage de l'utilisation de ces hormones au niveau des récepteurs ; blocage qui pourrait être levé par l'administration de doses élevées.

Il existe , cependant, une objection majeure à ces 2 hypothèses. En effet de faibles doses d'hormones cortico-surrénales sont nécessaires pour protéger l'animal surrénalectomisé contre les conséquences de l'infection. On conçoit , donc que si il existait un avantage à administrer des hormones

corticosurrénales dans le traitement de l'infection alors que les glandes surrénales fonctionnent avec leur rendement maximum, de très faibles doses seules seraient nécessaires pour l'obtenir.

Quelles conclusions peut-on tirer de ces travaux ? La clinique a montrée que le collapsus vasculaire était un phénomène constant au cours du purpura fulminans méningococcique.

L'insuffisance surénale est indéniable dans certains cas lorsqu'il existe des hémorragies macroscopiques ou de profondes lésions histologiques au niveau des 2 glandes surrénales.

Elle n'est pas constante, cependant puisque dans certains cas, l'anatomie pathologique n'a pu déceler de lésions surrénales et que d'autre part la biochimie a pu montrer une secrétion accrue d'hormones surrénales.

Force est donc d'admettre que le collapsus circulatoire de l'infection fulminante méningococcique n'est pas due à l'insuffisance surrénale exclusivement. Certes dans un nombre important de cas , l'insuffisance surrénale pourrait constituer un facteur aggravant de valeur fondamentale ; néanmoins, son inconstance nous conduit à chercher ailleurs "le primum movens" du collapsus circulatoire.

Nous avons déjà décrit les perturbations circulatoires engendrée par l'injection d'endotoxine méningococcique chez l'animal. A ce propos les chercheurs n'ont pas manqué de montrer l'analogie de ces perturbations avec celles provoquées par l'injection de fortes doses d'adrénaline. D'où l'hypothèse selon laquelle les perturbations circulatoires au cours de l'infection fulminante méningococcique seraient dues à une augmentation de la réceptivité des vaisseaux terminaux à l'adrénaline sous l'action de l'endotoxine.

Cette hypothèse a pu être vérifiée expérimentalement ; chez le rat, ayant reçu par voie intraveineuse une faible dose d'endotoxine méningococcique, on extériorise le mésoappendice : l'application locale d'adrénaline détermine une vaso-constriction très importante des artérioles. Si l'on injecte une forte

dose d'endotoxine, les artérioles perdent la faculté de répondre à l'application locale d'adrénaline, mais les veineuses subissent une vasoconstriction intense et durable. Il en résulte une stagnation du sang dans les capillaires engorgés qui généralement se rompent.

La similitude avec les troubles circulatoires observés dans l'infection méningococcique suraigue est évidente. Il faut noter enfin, que l'utilisation de la noradrénaline au lieu de l'adrénaline donne des résultats absolument identiques.

Il découle de cette hypothèse une conséquence thérapeutique majeure. L'administration d'adrénaline ou de noradrénaline loin d'améliorer l'état de choc ne ferait que l'aggraver.

De fait, sur le plan clinique, assez nombreuses sont les observations où sous noradrénaline-adrénaline le collapsus s'est aggrévé irrémédiablement jusqu'à l'issue fatale.

Nous citerons, comme exemple les observations suivantes :

- état de choc s'aggravant jusqu'à la mort malgré 2 mg de noradrénaline chez un enfant de 20 mois (BERNHEIM).

- tableau identique chez un enfant de 8 mois malgré 1 mg d'adrénaline (BERNHEIM).

- tableau identique chez un enfant de 4 ans malgré 12 mg de levophed et 20 mg de néosynéphrine (ZAMAN ABBAS).

- tableau identique chez un enfant de 6 mois, malgré 12 mg de levophed (ZAMINI ABBAS).

Un autre problème mérite considération; l'antibiothérapie intensive qui est unr règle thérapeutique fondamentale dans l'infection fulminante méningococcique provoque une lyse microbienne massive, il en résulte une libération de quantités importantes d'endotoxine (Ce phénomène étant identique à celui décrit par REILLY dans les fièvres typhoïdes traitées par de fortes doses de chloramphénicol d'emblée).

Or, THOMAS et GOOD qui ont fait de remarquables travaux expérimentaux sur l'action de l'endotoxine méningococcique chez l'animal soumis à un traitement cortisonique ont été conduits à émettre l'hypothèse suivante :

Un sujet soumis à un traitement cortisonique et subissant l'agression endotoxinique n'aurait plus qu'une capacité réduite d'épurer le sang de la toxine circulante.

Si cette hypothèse était exacte, il en découlerait la conséquence suivante :

Il serait dangereux d'associer corticothérapie et antibiothérapie massive car on expose à une décharge endotoxinique brutale un malade n'ayant plus qu'une faculté réduite d'éliminer cette toxine. Ce qui a pour effet d'aggraver le choc endotoxinique.

oOo

Nous nous proposons, maintenant, de déterminer si la corticothérapie et la noradrénaline peuvent être tenues pour responsable de la nette augmentation de fréquence de l'évolution nécrotique des éléments purpuriques, depuis leur utilisation.

En premier lieu, quel peut être le rôle des corticoïdes ?

Il nous faut d'abord décrire les phénomènes connus sous le nom de réactions de SHWARTZMAN.

SHWARTZMAN en 1928 a décrit les faits suivants :

L'injection intradermique d'un filtrat de culture de certains micro-organismes gram négatif provoque une réaction inflammatoire locale . Si le même filtrat est administré par voie intraveineuse 24 heures plus tard, on constate une nécrose hémorragique au niveau de la zone de peau préparée. Ce phénomène est connu sous le nom de réaction de SHWARTZMAN localisée.

APITZ et ses collaborateurs ont décrit les phénomènes suivants :

- 2 injections intraveineuses d'un filtrat de culture de certains micro-organismes gram négatifs pratiquées à 24 heures d'intervalle provoquent chez le lapin une nécrose corticale bilatérale des reins. Ce phénomène est connu sous le nom de réaction de SHWARTZMAN généralisée.

LEWIS THOMAS et ROBERT A. GOOD étudièrent l'influence de la cortisone sur les réactions de SHWARTZMAN.

Ils montrèrent dans un premier temps que la cortisone ne possédait aucun effet inhibiteur sur la réaction de SHWARTZMAN localisée.

Un lot de 12 lapins est préparé par une injection intradermique de 0,25 cc de filtrat de culture de méningocoques à la dilution de 1/2, 22 heures plus tard, ces animaux reçurent une injection de 2 cc du même filtrat par voie intraveineuse, à la dilution de 1/10. Sur 6 de ces animaux,avait été pratiquée une injection intramusculaire de 60 mg de cortisone, 2 heures avant l'administration intraveineuse de toxine.Les 12 lapins présentèrent la réaction de SHWARTZMAN localisée.

Dans un deuxième temps, ces mêmes auteurs montrèrent, qu'un phénomène type réaction de SHWARTZMAN localisée pouvait se produire par une seule injection intradermique d'endotoxine chez des lapins préalablement soumis à un traitement cortisonique.

Le processus expérimental fut le suivant :

- Un lot de lapins reçoit pendant 3 jours, 25 mg de cortisone par voie intramusculaire par 24 heures. On pratique alors chez tous ces animaux, une injection intradermique de 0,25 cc de filtrat de culture de méningocoques à la dilution de 1/2, 12 heures après cette injection, aucune réaction locale n'est constatée mais dans les 8 heures qui suivent en l'absence de toute injection d'endotoxine méningococcique par voie intraveineuse, de petites pétéchies apparaissent dans la zone traitée chez certains de ces animaux, les éléments purpuriques devinrent confluents. A l'examen histologique 24 heures après l'injection d'endotoxine, ces auteurs ont pu constater de nombreuses hémorragies et des lésions de nécrose cellulaires (8 fois sur 10;)

Un lot de lapins, non préalablement traité par la cortisone reçoit par voie intradermique la même injection de filtrat de culture. Dans les 12 heures qui suivent, on constate l'apparition au niveau de la zone cutanée préparée, de rougeur et d'oedème sans évolution ultérieure vers une nécrose hémorragique.

LEWIS THOMAS et ROBERT A GOOD montrèrent également que la cortisone ne possédait aucun effet inhibiteur sur la réaction de SHWARTZMAN généralisée.

Ils mirent ensuite en évidence qu'un phénomène type réaction de SHWARTZMAN généralisée pouvait se produire par uneinjection intraveineuse unique d'endotoxine méningococcique chez des lapins préalablement soumis à un traitement cortisonique.

Le processus expérimental fut le suivant :

Un lot de lapins pesant entre 1000 et 1500 gr. reçoivent une injection intramusculaire quotidienne de 25 mg de cortisone pendant 4 jours. Le 3ème jour tous ces animaux reçoivent une injection intraveineuse unique de 2 cc de filtrat de culture de méningocoques (dilution 1/10).

Environ 50 % des animaux moururent dans les 24 premières heures, les survivants furent sacrifiés au bout de 30 heures. A l'autopsie, les auteurs trouvèrent une nécrose corticale bilatérale des reins dans 70 % des cas et fréquemment des lésions hémorragiques des poumons du foie et de la rate.

Il résulte de ces expériences que des lapins soumis à un traitement cortisonique présentent à la suite d'une injection unique d'endotoxine méningococcique, une réaction de SHWARTZMAN généralisée ou localisée, selon la voie d'administration (intraveineuse ou intradermique. THOMAS et GOOD proposent l'explication suivante à ces phénomènes, les animaux soumis à un traitement cortisonique et ayant reçu une injection unique d'endotoxine méningococcique:

- par voie intraveineuse, n'auraient plus qu'une capacité réduite de localiser la toxine et d'en épurer le sang - le résultat étant que leur tissus sont exposés à la toxine recirculante pendant plus longtemps que les animaux normaux.

- par voie intradermique, auraient une capacité accrue d'absorber la toxine à un degré tel que cette toxine absorbée pourrait jouer le rôle de la dose administrée en seconde injection.

- Ces mêmes auteurs ont apporté une preuve expérimentale à cette hypothèse

Des lapins soumis à un traitement cortisonique et ayant reçu une dose suffisante d'endotoxine méningococcique par voie intradermique peuvent présen-

ter des lésions de nécrose corticale bilatérale des reins. Cette dose est très voisine de celle à administrer par voie intraveineuse, ce qui prouve qu'une quantité très importante de toxine est absorbée.

Ces phénomènes peuvent-il s'observer au cours de l'infection fulminante méningococcique chez l'homme ?

De l'avis général, les réactions de SHWARTZMAN classiques ne peuvent pratiquement pas s'observer car il est difficile de concevoir une agression par l'endotoxine méningococcique, répétée à intervalles de temps adéquats.

Qu'en est-il des réactions type SHWARTZMAN observées après traitement cortisonique ?

Il n'est pas impossible que la réaction type SHWARTZMAN localisée soit susceptible de se produire chez l'homme au cours de l'infection fulminante méningococcique, ce qui expliquerait la nette augmentation de fréquence des cas à évolution nécrotique.

Dans les expériences précédemment décrites, le traitement cortisonique précéde l'injection d'endotoxine méningococcique. Mais, rappelons que cette injection est unique.

Chez l'homme au moment ou le traitement cortisonique est entrepris les tissus en particulier les tissus cutanés, ont déjà subi l'agression de l'endotoxine. Mais dans les heures qui suivent la mise en route du traitement, la décharge endotoxinique va persister. Les corticoïdes en favorisant peut être l'absorption de la toxine fixée dans les tissus cutanés et en s'opposant sûrement à son élimination du sang vont permettre d'atteindre le seuil de toxinémie nécessaire au déclenchement de la réaction de SHWARTZMAN localisée.

Nous ne croyons pas en revanche que la réaction généralisée puisse se voir (c'est pourquoi nous ne l'avons pas mentionné lorsque nous avons recherché la cause du collapsus circulatoire).

En effet, à notre connaissance, on n'a jamais observé, à l'autopsie des malades morts de purpura fulminans et traités par les corticoïdes des lésions de nécrose corticale bilatérale des reins identiques à celles rencontrées dans la réaction de SHWARTZMAN.

On peut proposer l'explication suivante à ce phénomène.

THOMAS et GOOD en utilisant la toxine de S. Marcescens (dont l'effet pathologique est identique à celui de l'endotoxine méningococcique) ont montré que chez des lapins de 1000 à 1500 gr. ayant subi un traitement cortisonique, il fallait pour déterminer une réaction type SHWARTZMAN généralisée, administrer une dose unique de 0,4 mgr par voie intraveineuse; chez des lapins de même poids pour déterminer la réaction de SHWARTZMAN généralisée classique, il suffirait de 2 injections de 0,05 mg par voie intraveineuse convenablement espacées. Nous voyons, donc, chez les animaux soumis à un traitement cortisonique que la dose de toxine est 8 fois supérieure àcelle nécessaire à un animal non préparé, ce qui représente une concentration sanguine de toxine très élevée. Nous pensons que chez l'homme, le taux de toxine circulante n'atteint pas le seuil nécessaire au déclenchement d'une réaction type SHWARTZMAN généralisée, contrairement à ce qui se passe dans la réaction type SHWARTZMAN localisée ou la dose unique à administrer par voie intradermique est identique à celle nécessaire pour déclencher la réaction localisée classique.

Nous nous proposons maintenant de déterminer le rôle de l'adrénaline et de la noradrénaline dans l'évolution nécrotique des éléments purpuriques.

Il a été montré expérimentalement que l'injection intradermique de doses importantes (100 à 200 µg) d'adrénaline provoquait chez l'animal une ischémie locale, mais sans destruction tissulaire.

L'injection intradermique de petites doses d'adrénaline (10 µg) chez des animaux ayant préalablement reçu dans les 4 heures qui précèdent, 1 mg. d'endotoxine méningococcique purifiée par voie intraveineuse, détermine une nécrose hémorragique notable de la peau.

Les lésions ressemblent aux lésions purpuriques de l'infection fulminante méningococcique tant macroscopiquement que microscopiquement.

Il est par ailleurs bien connu en clinique que la moindre faute technique dans l'installation de la perfusion de noradrénaline est susceptible de provoquer une nécrose locale.

En dehors même de toute faute technique on a montré récemment qu'il existait une certaine diffusion locale du produit susceptible de provoquer une nécrose.

De fait, on a souvent constaté que la nécrose des éléments purpuriques se produisait volontiers au niveau du membre ou avait été installée la perfusion.

Néanmoins les observations cliniques que nous avons pu rassembler ne permettent pas d'attribuer à la noradrénaline un rôle déterminant dans l'ap-

parition du phénomène de nécrose puisque dans les cas présentés :

- 9 cas à évolution non nécrotique, la noradrénaline fut utilisée 4 fois,

- Sur 17 cas à évolution nécrotique, elle ne fut utilisée également que 4 fois.

CONCLUSIONS

L'étude des statistiques de mortalité du purpura fulminans meningococcique a mis en évidence les points suivants :

Avant la sulfamidothérapie le taux de léthalité était de 99 %

L'utilisation des sulfamides abaisse ce taux à 85 - 90 %.

L'association de la pénicilline aux sulfamides semble avoir amélioré quelque peu le pronostic sans qu'il soit possible d'établir des statistiques précises.

L'utilisation des corticoïdes et de la noradrénaline associés au traitement anti infectieux abaisse le taux de léthalité à 75 % (Encore ne faisons-nous aucune part dans cette amélioration aux remaniements du traitement antibiotique :(doses plus massives, association pénicilline sulfamides chloramphénicol ou terramycine contemporains de l'évènement de la cortisone.)

Il est difficile de juger de l'action propre de l'hémissuccinate d'hydrocortisone utilisée par voie intraveineuse par rapport à celle de la cortisone administrée par voie intramusculaire, les rares séries publiées étant discordantes.

L'étude statistique de la tendance évolutive nécrotique des éléments purpuriques donne les résultats suivants :

Lorsque le traitement anti-infectieux était seul utilisé, l'évolution nécrotique des éléments purpuriques se produisait dans 40 % des cas de survie.

Depuis l'association des corticoïdes et incontamment de la noradréna-line au traitement anti-infectieux, on observe des phénomènes de nécrose dans 65 % des cas de survie.

L'expérimentation animale, les études anatomo-pathologiques et bio-chimiques montrent que l'insuffisance surrénale constitue souvent un facteur aggravant de grande importance au cours du collapsus du purpura fulminans méningococcique.

Cependant elle ne joue pas le rôle fondamental dans le déterminisme de la défaillance circulatoire; celle-ci pouvant s'expliquer essentiellement par l'augmentation de la réceptivité des vaisseaux terminaux à l'adrénaline ou à la noradrénaline sous l'action de l'endotoxine.

Une injection unique d'endotoxine méningococcique soit par voie intra-dermique soit par voie intraveineuse chez le lapin soumis à un traitement corti-sonique est susceptible d'induire selon la voie d'administration une réaction type SHWARTZMAN localisée ou généralisée. Ces animaux auraient :

- lorsque l'endotoxine est administrée par voie intradermique une - capacité accrue d'absorber cette toxine.

Lorsque l'endotoxine est administrée par voie intraveineuse, une capacité réduite d'épurer le sang de la toxine circulante.

Une forte dose d'adrénaline administrée par voie intradermique chez le lapin entraine une ischémie locale, mais pas de destruction tissulaire.

Une faible dose d'adrénaline administrée par voie intradermique chez le lapin ayant préalablement reçu une injection intraveineuse d'endotoxine ménin-gococcique provoque une nécrose locale.

Quelles incidences thérapeutiques peut-on tirer de ces faits ?

Il nous semble préférable de renoncer à la noradrénaline comme traitement du collapsus de l'infection fulminante méningococcique. Nous avons montré en effet, qu'expérimentalement elle était susceptible d'aggraver le choc..., donnée qui est corroborée par plusieurs observations cliniques ou l'état de choc s'aggrave au cours de la noradrénalinothérapie.

Les données expérimentales par ailleurs conduisent volontiers à attribuer à la noradrénaline le rôle d'un facteur de nécrose chez les malades soumis à l'agression endotoxinique. Notons que les quelques observations cliniques rassemblées ne permettent pas de trancher cette question.

Le problème des corticoïdes est plus complexe. Les corticoïdes en effet, semblent favoriser l'évolution nécrotique des éléments purpuriques par une réaction type SHWARTZMAN localisée.

Ils n'ont amélioré le pronostic vital que de façon relative parce que l'insuffisance surrénale ne joue pas le rôle essentiel dans le déterminisme du choc.

Par ailleurs, il est possible que l'association corticoïdes antibiothérapie, à fortes doses soit dangereuse, car la lyse bactérienne massive qui en résulte, entraine la libération d'une forte dose d'endotoxine et les corticoïdes pourraient maintenir cette toxine à un taux élevé dans le sang en s'opposant à son élimination.

Cependant le rôle aggravant incontestable de l'insuffisance surrénale dans le plus grand nombre des cas ne permet pas de renoncer à la corticothérapie. Il semble néanmoins qu'il ne faille utiliser cette thérapeutique qu'avec prudence.

Ceci pour des raisons générales que nous venons d'exposer et pour des raisons locales puisque l'évolution nécrotique des éléments purpuriques paraît se produire d'autant plus volontiers que les doses de cortisone ont été plus élevées.

Il ne nous semble pas possible de fixer un schéma thérapeutique. Il paraît logique de prescrire les corticoïdes à une dose juste suffisante pour compenser l'insuffisance surrénale.

Le problème étant de découvrir une méthode rapide et précise d'appréciation de la fonction surrénale pouvant être répétée plusieurs fois dans les 24 heures.

A la lumière des connaissances et des techniques actuelles, on peut proposer un dosage initial des corticoïdes sanguins et la numération répétée des éosinophiles.

oOo

Vu le Président de Thèse

Professeur JULIEN MARIE

Vu, le Doyen de la Faculté

Professeur L. BINET

Vu et Permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1 - ABBAS ZAMANI :

Mémoire pour le titre d'Assistant Etranger
Faculté de Médecine de Paris 1960, vol 186, n° 81

2 - BAUMANN :

Journal of Pediatrics 1953, 43, n° 5

3 - M. BERNHEIM, R. GILLY, B. JARLOT BOREL, M. JOFFARD

Pédiatrie Lyon 1957, 12, n° 8

4 - BERNSTEIN :

New England journal of medicine 1944, 230-20

5 - BOI

Annali Italiani di pediatria Cagliari 1954, 7 n° 2

6 - BRADERS et SNELL :

American journal of medicine 1947 - 3

7 - BREEN et EDMOND

Lancet 1952, 1, 1140

8 - COMBES et GILLOT

Pédiatrie 1957, 12, n° 2

9 - CONTE S.

Thèse Paris 1945 n° 643

10 - DAVOLI E.

Clinical proceedings of the children's hospital Washington
1958, 14, n° 10

11 - DEFUCCIO et DRESNER

Pédiatrics 1949, 3-837

12 - DUNN H.

Archives of diseases of children 1951, vol. 26, n° 126

13 - ENCYCLOPEDIE MEDICO CHIRURGICALE

Maladies infectieuses.

14 - GEORGIADE.

Plastic and reconstructive surgery 1955, 15, n° 6

15 - GRIFFIN et DAESCHNER

Journal of Pédiatrics 1954, 45, n° 3

16 - GRUBSCHMIDT - GRAHAM

Ann of Int Medecine 1947, 26

17 - HERMANN

Lyon chirurgical 49, n° 4

18 - HILL et KINEY

J.A.M.A. 1947, 134-513

19 - HODES

Pédiatrics 1952 vol 10 n° 2

20 - JEUNE, CARON BEAUPERE

Lyon Medical 1955, 193, n° 7

21 - KASS E.H. et FINLAND M.

Advances in internal medecine 1958

22 - KINSMAN et D'ALONZO

Archives of internal Medecine 1946, 78, 139-169

23 - KOCH et CARSON

New England J. Medical 1958, 258-639

24 - LANMAN

Journal of Pediatrics 1955, 46; n° 6

25 - LEPPER M.H. et SPIES H.W.

Antibiotics Annals 1956, 57, p.447

26 - LICHTERMAN-STERNBERG-SWEIFFER-GRUBER

Journal of Pediatrics 1951, 38, 369

27 - MALAGUETA et RENAULT

Rev. Medecine Munic. 1947

28 - MARIE J. SERINGE P. COUSIN

Semaine des Hopitaux de Paris, Février 1946-22

29 - MAY CH. D.

Pédiatrics 1960, 25, n° 2

30 - MONNET

Lyon Medical 1955, 193; n° 7

31 - NELSON et GOLDSTEIN

J.A.M.A. 1951

32 - NEWMAN et BREEN

J.A.M.A. 1951, 146, 1229

33 - PASQUARELLI

J.A.M.A. 1951

34 - SMITH ALPERN

Arizona Medical 1946, 3, 25-30

35 - THOMAS et GOOD

Journal of experimental Medicine 1952 95-409

36 - UHL

New England J. of medecine 1953, 249, n° 6

37 - VIGUIER

Thèse Toulouse 1953

38 - WEINER H.A.

Archives of internal médecine 1950, 86-877

39 WHEELER B.

New England J. of medecine 1952, 247

AGEMP
POLYCOPIE
8, rue Dante
PARIS-V•
Téléphone : ODÉon 58-9€